



⑪ Numéro de publication : **0 502 766 A1**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑳ Numéro de dépôt : **92400520.0**

⑤① Int. Cl.⁵ : **A23J 7/00, A61K 35/60**

㉔ Date de dépôt : **28.02.92**

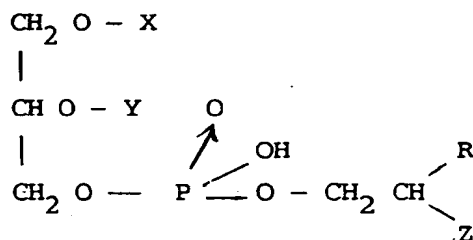
③① Priorité : **05.03.91 FR 9102613**
 ④③ Date de publication de la demande :
09.09.92 Bulletin 92/37
 ⑧④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES GB GR IT LI LU NL PT SE
 ⑦① Demandeur : **INSTITUT DE RECHERCHE
 BIOLOGIQUE S.A.
 29 Rue de Noisy
 F-78870 Bailly (FR)**

⑦② Inventeur : **Ponroy, Yves
 56 Rue du Général Leclerc
 F-78890 Garancières (FR)
 Inventeur : Forgeot, Marcel
 1 Les Prés du Pont de Beauce
 F-78720 Dampierre en Yvelines (FR)
 Inventeur : Fraisse, Pierrette
 23 Boulevard Renouvier
 F-34000 Montpellier (FR)**
 ⑦④ Mandataire : **Burtin, Jean-François
 Cabinet GEFIB, 59, rue Edouard-Vaillant
 F-92300 Levallois-Perret (FR)**

⑤④ **Compositions diététiques à base de lipides phosphorylés et leur utilisation dans l'amélioration des troubles de la vision.**

⑤⑦ L'invention se rapporte à de nouvelles compositions riches en lipides phosphorés d'origine naturelle. Elle a pour objet des compositions diététiques dont les constituants principaux sont :

a) un triglycéride de formule



dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de Carbone.

R est de l'hydrogène ou un carboxyle

et Z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire

et

b) de l'huile de poisson des mers froides riches en DHA, en EPA et en Vitamine A en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire.

Ces compositions sont utiles pour l'amélioration des troubles de la vision

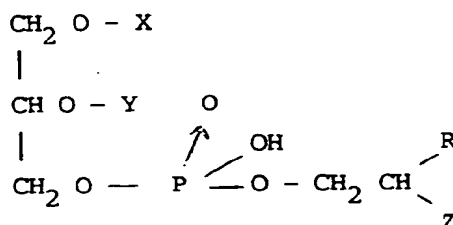
EP 0 502 766 A1

La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions diététiques riches en lipides phosphorés d'origine naturelle et leur utilisation pour l'amélioration des troubles visuels diffus.

Elle a plus particulièrement pour objet des compositions diététiques renfermant des phospholipides cérébraux seuls ou en association avec des huiles d'origine animale riches en acides gras polyinsaturés de la série CO-3.

Elle a spécifiquement pour objet des compositions diététiques renfermant des phospholipides cérébraux dont les constituants principaux sont de formule :

a) un triglycéride



dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de Carbone.

R est de l'hydrogène ou un carboxyle

et Z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire et

b) de l'huile de poisson des mers froides riches en DHA, en EPA et en Vitamine A

en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire.

On sait en effet que les phospholipides cérébraux jouent un rôle important dans la protection de la cellule nerveuse mais participent aussi aux activités membranaires et trans membranaires. Cette fonction est particulièrement importante pour les membranes des cellules rétinienne qui reçoivent la lumière, la transforment en influx nerveux par l'intermédiaire du pigment photo-récepteur (Rhodopsines) et transmettent cet influx nerveux aux autres cellules nerveuses. Les compositions selon l'invention apportent des phospholipides d'origine cérébrale donc directement utilisables par l'organisme. Ils ont la propriété d'être riches en acides gras de poids moléculaire élevé, polyinsaturés et de parvenir au cerveau avec une bien meilleure efficacité que des phospholipides extraits de foie ou d'oeuf. Cet apport direct est particulièrement intéressant chez les personnes âgées dont les systèmes enzymatiques donnant naissance à des acides gras poly insaturés peuvent être déficients et par voie de conséquence entraînent des troubles de la vision.

Les huiles de poisson des mers froides sont des huiles d'expression de morue, de fletan, de hareng... Elles sont riches en DHA. Or on a déterminé que les membranes des cellules en batonnet de la rétine contiennent jusqu'à 45% de DHA. En outre, les analyses histologiques de la rétine indiquent que les molécules de DHA se trouvent toujours à proximité des molécules du pourpre rétinien. Ceci peut mettre en évidence le fait que le DHA participe au processus de la vision. On a montré, en effet, (M.NEURINGER et al. Proceed. Natl. Acad. Sci USA 83 (1986) 4021) que des carences en acides gras poly insaturés étaient susceptibles de modifier la répartition des acides gras membranaires de la rétine et perturbaient l'activité bioélectrique de la rétine. Selon ces auteurs, le singe alimenté par des régimes alimentaires très pauvres en acides gras polyéthyléniques du type 18:3ω3 pendant la gestation ainsi que sa descendance, montrent des taux de phosphatidyl ethanolamine dans la rétine, moitié moindre que chez les sujets normaux et quatre fois moindre dans le cortex cérébral. Les animaux déficients ont une acuité visuelle subnormale et surtout un temps de récupération prolongé de l'électrorétinogramme après séjour dans l'obscurité consécutivement à un flash saturant.

C'est donc l'indication qu'un apport en DHA est essentiel pour le développement et le maintien d'une bonne acuité visuelle et pour une activité bioélectrique normale de la rétine.

Il était donc désirable d'associer ces deux constituants dans les compositions diététiques de l'invention pour prévenir ou traiter les troubles de la vision.

Les compositions diététiques selon l'invention peuvent contenir en outre un ou des anthocyanosides comme ceux contenus dans les extraits de Myrtille, qui contribuent à améliorer l'acuité visuelle et principalement l'acuité visuelle crépusculaire ou nocturne.

Les anthocyanosides, en effet, exercent un effet favorable sur l'acuité visuelle en favorisant la régénération du pourpre rétinien et en améliorant la résistance capillaire des petits vaisseaux de la rétine tout en diminuant leur perméabilité.

L'extrait de myrtille riche en anthocyanosides apporte de ce fait un élément favorable pour l'intégrité de la vision.

Les compositions diététiques de l'invention peuvent aussi renfermer une préparation riche en caroténoïdes comme par exemple l'oléo-résine de carotte. Celle-ci est un produit naturel qui contient du β -carotène ou provitamine A. C'est un précurseur de la vitamine A. Cette vitamine joue un rôle considérable dans le maintien de la vision crépusculaire et constitue le principe actif de base pour la reformation constante du pourpre rétinien décomposé par les faisceaux lumineux.

Les compositions diététiques selon l'invention peuvent aussi contenir des tocophérols, notamment sous forme de concentrés de germes de céréales comme l'huile de germe de blé. Les tocophérols empêchent ou retardent l'oxydation et l'hydropéroxydation des acides gras polyinsaturés.

Comme excipients ou diluents inertes, on utilise de préférence des produits minéraux comme la silice, la terre d'infusoires, des carbonates alcalino-terreux. On peut également incorporer des agents liants en alimentaires comme des lécithines et notamment de la lécithine de soja.

La teneur en principes actifs dans les compositions diététiques peut varier dans des proportions importantes et dans des rapports importants. C'est ainsi que la teneur en huile de poisson des mers froides peut varier de 0,150 g à 0,300 g selon la concentration en acides gras polyinsaturés. Elle sera de préférence comprise entre 0,2 g et 0,3 g dans une préparation unitaire.

La teneur en phospholipides cérébraux est également fonction de la teneur en glycérides phosphorylés. Elle pourra s'échelonner de 10 à 100 mg et de préférence de 15 à 50 mg.

Pour les mêmes raisons la teneur en extrait de myrtilles peut varier de 40 à 200 mg et de préférence de 60 à 100 mg.

La teneur en caroténoïdes sous forme d'oléo-résine de carotte varie de 50 à 300 mg et de préférence de 80 à 120 mg.

La teneur en tocophérols pourra varier selon la richesse de l'huile végétale. Elle s'échelonnera de 3 à 10 mg en concentré d'huile végétale.

D'une manière particulièrement appropriée, les compositions diététiques selon l'invention sont formulées sous forme de poudres ou de granulés répartis en sachets ou en gélules.

D'une manière préférée les compositions diététiques selon l'invention sont présentées sous forme de gélules d'un poids total fini à 800 mg.

L'administration se fait à raison de 2 à 4 capsules, de préférence 3 capsules, par jour à absorber avec un peu d'eau. La répartition des prises est laissée à la convenance du sujet soit le matin, soit le soir.

La durée de l'administration est de 2 à 3 mois.

Les compositions diététiques visent à corriger les déficiences de l'alimentation ou du métabolisme conduisant à des troubles visuels diffus (fatigue visuelle) chez des sujets dont l'acuité visuelle est amoindrie en raison de leurs activités mais ne présentent pas de pathologie ophtalmologique ou optique.

Le principal critère retenu lors de la détermination des propriétés des compositions a été la résistance à l'éblouissement après éblouissement central de la rétine. Les valeurs obtenues montrent que les sujets présentent une récupération plus rapide de l'acuité visuelle. Le gain total de l'acuité visuelle est proche de 1/10. En outre, l'acuité visuelle après éblouissement est récupérée 40 secondes plus tôt que chez des sujets ne recevant pas les compositions diététiques selon l'invention.

Enfin, les compositions diététiques selon l'invention quoique destinées à l'administration digestive, peuvent avoir un effet favorable sur l'évolution des maculopathies dégénératives, contrairement à ce qui est indiqué dans l'article de M. VARGA et coll (Klin. Mbl. Augenheilk. 188 (1986) 622) lors de l'expérimentation par voie parentérale d'une préparation stérile de phosphatides rétinien de porc).

Les exemples suivants illustrent l'invention. Il ne la limitent en aucune façon :

EXEMPLE I

Gélule à base d'huile de poissons des mers froides

50

Huile de poissons des mers froides	0,222 kg
Phospholipides cérébraux	0,016667 kg
55 Extrait de myrtille	0,07 kg
Oleorésine de carottes	0,100 kg
Concentré d'huile végétale riche en Tocophérols	0,005 kg

pour 1000 capsules finies au poids moyen de 0,800 g

EXEMPLE II

5 Etude des compositions diététiques dans la fatigabilité visuelle

Le nombre total de sujets qui s'est prêté à cette expérience était de 17 dont 7 hommes et 10 femmes. L'âge moyen des sujets était de $52 \pm 13,5$ ans. Tous les sujets présentaient des troubles à type de fatigue visuelle dont l'ancienneté s'échelonnait de 3 à 36 mois avec une moyenne de $12,8 \pm 10,4$ mois. Elle se manifestait pendant le travail quotidien ou pendant le temps de lecture dont la durée moyenne était de $6,8 \pm 2,2$ heures.

10 Les compositions diététiques ont été utilisées à raison de 3 capsules par jour prises soit le matin, soit le soir. La durée de l'administration a varié de 2 à 3 mois avec une moyenne de $2,2 \pm 0,3$ mois. Aucun autre produit dont les effets auraient pu interférer avec les résultats n'a été associé pendant la durée de cet essai.

RESULTATS

15

a) Appréciation subjective

L'appréciation globale par le sujet lui-même a été formulée en fin d'administration. Les résultats ont été les suivants :

20 - amélioré 5 cas
- légèrement amélioré 6 cas
- sans changement 8 cas

b) Critères objectifs

25

Etude de la résistance à l'éblouissement par mesure de la récupération visuelle après éblouissement central de la rétine en fonction du temps.

Les mesures ont été effectuées sur l'oeil droit et sur l'oeil gauche de chaque sujet. Les résultats ont été ensuite rassemblés (calcul de la moyenne de récupération de l'acuité visuelle des deux yeux pour chaque patient). Les résultats ont été les suivants :

30

35

40

45

50

55

5		AVANT TRAITEMENT	APRES TRAITEMENT
	T1 10 Sec.	0 ± 0	0 ± 0
10	T2 20 Sec.	0 ± 0	$0,007 \pm 0,01$
15	T3 30 Sec.	$0,012 \pm 0,02$	$0,037 \pm 0,04$
	T4 40 Sec.	$0,300 \pm 0,04$	$0,077 \pm 0,06$
20	T5 50 Sec.	$0,050 \pm 0,05$	$0,108 \pm 0,07$
25	T6 60 Sec.	$0,085 \pm 0,08$	$0,137 \pm 0,07$
	T7 70 Sec.	$0,104 \pm 0,08$	$0,166 \pm 0,09$
30	T8 80 Sec.	$0,125 \pm 0,09$	$0,192 \pm 0,08$
35	T9 90 Sec.	$0,146 \pm 0,10$	$0,214 \pm 0,09$
40	T10 100 Sec.	$0,167 \pm 0,10$	$0,238 \pm 0,10$
	T11 110 Sec.	$0,179 \pm 0,11$	$0,158 \pm 0,10$
45	T12 120 Sec.	$0,195 \pm 0,12$	$0,270 \pm 0,10$

50

On constate donc une évolution favorable en fonction du temps. La récupération de l'acuité visuelle est plus précoce : des performances plus importantes sont obtenues et leur apparition est plus rapide.

Les résultats obtenus à chaque mesure, comparés à l'aide du test t de Student sur séries appariées sont statistiquement significatifs de T2 à T12.

55

Au total :

- amélioration des performances visuelles après éblouissement central de la rétine : en fin de traitement, le gain total de l'acuité visuelle est proche de un dixième (0,075).
- rapidité d'obtention des performances visuelles après éblouissement central de la rétine : l'acuité visuelle

maxima atteinte avant traitement est récupérée 40 secondes plus tôt après le traitement.

- * en ce qui concerne la mesure de la récupération visuelle après éblouissement latéral, le gain total en fin de traitement est de :

0,7 pour l'oeil droit (différence non significative)

1 pour l'oeil gauche (différence statistiquement significative)

Les autres paramètres mesurés :

- vision nocturne

- sensibilité aux contrastes

- électrorétinogramme

- potentiels évoqués visuels

ont subi des modifications variables d'un sujet à l'autre et globalement non significatives.

c) Tolérance clinique

Elle a été excellente chez tous les sujets.

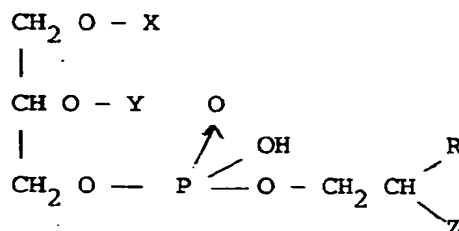
DISCUSSION et CONCLUSION

La sidération rétinienne produite par une luminance intense est le résultat de désordres photochimiques se produisant au niveau des cellules sensorielles réceptrices.

Les fortes luminances détruisent le pourpre rétinien et les pigments visuels. La reprise de l'activité rétinienne normale après cet éblouissement serait liée à la reconstitution de ces pigments.

Revendications

1°- Nouvelles compositions diététiques à base de phospholipides cérébraux caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de constituants principaux un triglycéride de formule



dans laquelle X et Y, identiques ou différents, représentent le reste acyle d'un acide gras polyinsaturé ayant de 18 à 24 atomes de carbone

R est un hydrogène ou un carboxyle

et z est un radical aminé, primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire

et de l'huile de poisson des mers froides

en association ou en mélange avec un diluant, un agent support et/ou un agent liant et un complément alimentaire, approprié pour l'administration par voie digestive.

2°- Une nouvelle composition diététique selon la revendication 1° qui contient en outre un ou des anthocyanosides.

3°- Une composition diététique selon la revendication 1 ou 2° dans laquelle les anthocyanosides sont apportés par l'extrait de myrtille.

4°- Une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 3° dans laquelle on trouve également une préparation riche en caroténoïdes.

5°- Une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 4° dans laquelle la préparation riche en caroténoïdes est l'oléo résine de carotte.

6°- Une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 5° caractérisée en ce qu'elle contient en outre des tocophérols.

7°- Une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 6° dans laquelle les tocophérols sont apportés par de l'huile de germe de blé.

8°- Une composition diététique selon l'une des revendications 1 à 7° dans laquelle la teneur en huile de poisson des mers froides varie de 0,150 g à 0,300 g, la teneur en phospholipides cérébraux de 0,010 à 0,100 g et la teneur en extrait de myrtille de 0,040 à 0,200 g.

5 9°- Utilisation des compositions diététiques selon l'une des revendications 1 à 8° en vue de la réalisation d'un produit visant à corriger les déficiences de l'alimentation ou du métabolisme conduisant à des troubles visuels diffus comme la fatigue visuelle.

10°- Utilisation des compositions diététiques selon l'une des revendications 1 à 8° en vue de la réalisation d'un produit amenant la récupération de l'acuité visuelle après éblouissement.

10 11°- Utilisation des compositions diététiques selon l'une des revendications 1 à 8° en vue de la réalisation d'un produit ayant un effet favorable sur l'évolution des maculopathies rétinienne.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 0520
PAGE1

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 180 786 (ELVIRA PISTOLESI) * page 2, ligne 10 - page 4, ligne 14; revendications 1-10 *	1,4-8	A23J7/00 A61K35/60
Y	---	2-3,9-11	
Y	US-A-3 546 337 (JEAN HENRI FRANCOIS CHIBRET) * abrégé * * colonne 1, ligne 51 - ligne 54 * * colonne 1, ligne 69 - ligne 70 *	2-3,9-11	
D,Y	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA vol. 83, Juin 1986, WASHINGTON US pages 4021 - 4025; MARTHA NEURINGER: 'Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal w3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys' * abrégé * * page 4024 - page 4025 *	9-11	
X	FR-A-2 625 875 (ASSUTECH LTD.) * revendications 1,9 *	1,6-7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
X	WORLD PATENTS INDEX LATEST Week 8545, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-280928<45> & JP-A-60 192 547 (NIPPON OILS & FATS KK) 1 Octobre 1985 * le document en entier * * abrégé *	1,6-7	A23J A61K
X	WORLD PATENTS INDEX LATEST Week 8610, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-064833 & JP-A-61 015 650 (NIPPON OILS & FATS KK) 23 Janvier 1986 * abrégé *	1,6	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 05 JUIN 1992	Examinateur ALVAREZ ALVAREZ C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 (03.82) (P0402)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 0520
PAGE2

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)	
X	<p>US-A-4 981 681 (VITTORIO TOSTI)</p> <p>* abrégé *</p> <p>* colonne 3, ligne 7 - ligne 8 *</p>	1		
X	<p>WORLD PATENTS INDEX LATEST</p> <p>Week 9113,</p> <p>Derwent Publications Ltd., London, GB;</p> <p>AN 91-089022<13></p> <p>& ES-A-2 017 551 (H. AVIV) 16 Février 1991</p> <p>* abrégé *</p>	1		
X	<p>WORLD PATENTS INDEX LATEST</p> <p>Week 9110,</p> <p>Derwent Publications Ltd., London, GB;</p> <p>AN 91-070562<10></p> <p>& JP-A-3 020 397 (M. TAKAO) 29 Janvier 1991</p> <p>* abrégé *</p>	1		
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1,</p> <p>4 Janvier 1988, Columbus, Ohio, US;</p> <p>abstract no. 5162N,</p> <p>DIANA JANE PHILBRICK ET AL.: 'Ingestion of fish oil or a derived n-3 fatty acid concentrate containing eicosapentaenoic acid (EPA) affects fatty acid compositions of individual phospholipids of rat brain, sciatic nerve and retina.' & J. Nutr. vol. 117 no. 10 1987 pages 1663-70'</p> <p>page 494 ; colonne 1 ;</p> <p>* abrégé *</p>	1,9-11		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
A	<p>EP-A-0 410 749 (IDB HOLDING SPA)</p> <p>* abrégé *</p> <p>* page 2 *</p>	2-3,8-10		
A	<p>EP-A-0 312 814 (OCULAR RESEARCH OF BOSTON INC.)</p> <p>* abrégé *</p>	1,9-11		
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications				
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 05 JUIN 1992	Examinateur ALVAREZ ALVAREZ C.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention</p> <p>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : arrière-plan technologique</p> <p>O : divulgation non-écrite</p> <p>P : document intercalaire</p>				

EPO FORM 1503 03.82 (P0402)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 0520
PAGE3

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	WO-A-9 011 079 (ALCON LABORATORIES INC.) * page 5 *	9-11	
A	DE-A-1 932 918 (FAR EASTERN DETAILERS UNITED) * page 7, ligne 17; revendication 1 *	9-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 05 JUIN 1992	Examinateur ALVAREZ ALVAREZ C.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>_____</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 01.82 (P0402)